

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Девочки, в семьях которых выявлена тиреоидная патология, должны быть отнесены в группу высокого риска по развитию заболеваний щитовидной железы. Индивидуальную чувствительность к фенилтиокарбамиду рекомендовано использовать как скрининг-тест по выявлению тиреоидной патологии.

Ключевые слова: наследственные факторы, диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит, карцинома щитовидной железы, вкусовая чувствительность к фенилтиокарбамиду.

T. N. Voitovich, E. N. Alferovich

THE ROLE OF HEREDITY FACTOR IN THE FORMATION OF THYROID PATHOLOGY

The girls, in families where thyroid pathology identified, shall be classified at high risk for developing thyroid disease. Individual sensitivity to feniltiokarbamidu recommended for use as a screening test to identify thyroid pathology.

Key words: hereditary factors, diffuse goiter, Hashimoto's thyroiditis, thyroid carcinoma, taste sensitivity to feniltiokarbamidu.

Диффузный нетоксический зоб – это мультифакториальное заболевание, в развитие которого принимают участие как средовые, так и генетические факторы. Увеличение щитовидной железы может быть обусловлено врожденными или приобретенными дефектами синтеза ее гормонов [8,16,17]. Не исключается роль, иммуноглобулинов, стимулирующих пролиферацию тиреоидных клеток [1,4,16,27,28]. Несмотря на очевидную роль окружающей среды в патогенезе ДНЗ, наиболее важная роль принадлежит семейной предрасположенности. У девочек с ювенильной струмой 80% родственников имели эндокринную патологию, среди которой заболевания ЩЖ составляли 60%. Сочетанная наследственная отягощенность по тиреоидной и гонадной патологии встречалась у 11,7% [18]. Случаи семейного развития зоба в районах с достаточным потреблением йода составили 41%. Легкие или тяжелые нарушения синтеза тиреоидных гормонов чаще всего затрагивают органификацию йода. Эти нарушения наследуются как аутосомно-рецессивный признак с неполной экспрессией, поскольку иногда они клинически проявляются лишь при дополнительном воздействии внешних факторов: лекарственных средств, дефиците или избытке йода и других природных зобогенных веществ [3].

Как и подавляющее число аутоиммунных заболеваний, АИТ является мультифакториальной патологией, при которой определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне действия факторов окружающей среды. К средовым факторам относятся вирусные и бактериальные инфекции, радиация, повышенная тиреоидная стимуляция, нарастающая общая аллергизация и урбанизация населения, неблагоприятные факторы внешней среды [3,6,10,11,14,15,32]. Определенную роль в патогенезе АИТ играют генетические факторы, а именно антигены гистосовместимости (HLA-антигены), принимающие непосредственное участие в нарушениях иммунного гомеостаза. У больных с АИТ чаще встречается фенотипы HLA-B13, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5. В ряде работ показано, что атрофический тиреоидит ассоции-

рован с HLA-DR3, а гипертрофический – с HLA-DR5-антигенами [7,15]. Однако антигены системы HLA являются маркерами ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому рассматривать их в качестве «гена болезни» нельзя. Речь может идти лишь о врожденной предрасположенности к определенному типу аутоиммунных реакций [14,32].

Причинные факторы злокачественного поражения ЩЖ установить трудно. Одним из возможных факторов, влияющих на развитие раковых заболеваний ЩЖ, является наличие зоба, вследствие длительной стимуляции функции ЩЖ тиреотропным гормоном гипофиза. При узловом зобе возникновение рака ЩЖ наблюдается в 20-25% [3]. Доказано, что повышение ТТГ в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором возникновения опухолей ЩЖ [3]. Kerr D.J. с соавторами выявили, что частота папиллярного рака ЩЖ значительно возрастает у людей, перенесших облучение, будь то терапевтическое или случайное [23,24,26,29]. Существуют наследственные формы рака ЩЖ: медуллярный, реже папиллярный и фолликулярный, которые составляют 20-30% случаев всех злокачественных поражений ЩЖ [8]. Опубликовано ряд сообщений о семейных случаях папиллярных карцином, которые часто сочетались с другими заболеваниями ЩЖ (зоб, фолликулярная аденома, АИТ). Авторы [2,24] подчеркивали, что семейные случаи папиллярной карциномы отличались более агрессивным течением, чем спорадически выявленные карциномы. Наследственные формы рака ЩЖ наследуются по аутосомно-доминантному типу [2]. Выявление наследственного медуллярного рака ЩЖ облегчилось благодаря открытию гена, ответственного за его развитие, разработке методов прямого генетического анализа RET-протоонкогена, определения наследственных мутаций RET-протоонкогена [21,24,31]. При обследовании лиц, подвергшихся ионизирующему облучению в детстве, была выявлена генетическая предрасположенность к развитию рака ЩЖ, индуцированному облучением. На основании данных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о том, что наследственная предрасположенность к раку ЩЖ

■ Оригинальные научные публикации

может существовать у пациентов, у которых заболевание развилось после облучения. Эта наследственная предрасположенность может быть связана с дефектом механизмов репарации ДНК [30].

Несмотря на то, что многие патогенетические механизмы тиреоидной патологии доказаны [3,5], вместе с тем в последние годы большое значение в развитии заболеваний отводится индивидуальным особенностям самого организма, в частности, генетическому полиморфизму людей и их различной реакции на действие факторов окружающей среды [9]. К одному из проявлений генетического полиморфизма людей относится широкая вариабельность ощущать вкус горечи многих химических соединений [20,22]. Одним из эффективных методов для выявления наследственной природы мультифакториальных заболеваний является определение ассоциаций различных видов патологий с генетическими маркерами. Накопление этих маркеров при том, или ином заболевании с большей частотой, чем в популяции указывает на роль генетических механизмов в генезе болезни. Способность ощущать вкус горечи в определенных концентрациях относится к одному из аутосомно-доминантно наследуемых нормальных генетических признаков человека [12,19,20,28]. В конце 20-го века были открыты гены, кодирующие вкусовые рецепторы горечи у человека [20,22]. По этому признаку популяцию людей делят на три категории: «нечувствительные», имеющие в своем генотипе два рецессивных аллеля, со средним уровнем ощущения вкуса, представленные гетерозиготным состоянием и «сверхчувствительные» лица с набором из двух доминантных аллелей [22]. Установлено, что больные раком ЩЖ обладают повышенным порогом восприятия горечи. В тоже время, среди женщин, больных АИТ распределение на нечувствительных и сверхчувствительных составило 1:1 [9]. Таким образом, определение вкусовой чувствительности к ощущению горечи помимо возможности прогнозировать патологию имеет и глубокий биологический смысл.

Материал и методы

Нами были обследованы 98 девочек с различной патологией ЩЖ и 36 девочек без патологии ЩЖ. В зависимости от возраста девочки разделены на две группы: раннего пубертатного возраста (9-11,5 лет) 21 девочка и подросткового возраста (14-18 лет) 77 девочек. Контрольная группа соответственно 16 девочек раннего пубертатного возраста и 20 девочек-подростков без патологии ЩЖ. Патология ЩЖ была представлена следующими заболеваниями: диффузным нетоксическим зобом, аутоиммунным тиреоидитом и карциномой ЩЖ.

Всем девочкам составлялась родословная, учитывалась наследственная отягощенность по заболеваниям щитовидной железы. Особое внимание уделялось вопросам, направленным на изучение внутрисемейной распространенности эндокринной патологии, особенно заболеваниям щитовидной железы и нарушениям репродуктивной системы у женщин.

Проведенный нами клинко-генеалогический анализ основан на методе, включающем в себя количественное сравнение изучаемого признака в группе больных пробандов и в контрольной группе и вычисления коэффициента наследуемости, предложенного D.S. Falconer (1965). Коэффициент наследуемости (h^2) по методу D.S. Falconer вычисляли по коэффициенту регрессии (b) $H^2=2b$ (для родственников I ст. родства). Коэффициент наследуемости (h^2) 0,5 и более свидетельствует о высокой доле наслед-

ственных факторов в развитии заболевания.

Чувствительность к ФТК (фенилтиокарбамиду) изучена методом, предложенным H.Nariis и H. Kalmus (1949г). Феилтиокарбамид 260 мг растворяли в 100 мл дистиллированной воды. Использовалась серия из 15 разведенных ФТК: первая концентрация составляла 1,3г/л, каждая последующая уменьшалась путем разведения вдвое. Испытуемому наносилась на кончик языка концентрация раствора в порядке от наименьшей величины (0,08мг/л) до момента четкого ощущения горечи. Популяционный порог чувствительность – нечувствительность для Республики Беларусь находится между 4-5 разведением.

Статистический анализ материала проводился с использованием статистического пакета программ «Statistica 6.0» и программ статистического анализа Excel-2000. Достоверность различий между средними величинами оценивали по критерию Стьюдента (t). За критерий достоверности различий сравниваемых величин принят доверительный интервал 5%.

Результаты и обсуждение

По результату анализа родословных, заболевания щитовидной железы в семьях (I и II степени родства) у девочек раннего пубертатного возраста с ДНЗ и АИТ были выявлены у 71,4%, в контрольной группе только в 12,5% ($p<0,001$), рис.1. При этом отягощенный внутрисемейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы наблюдался в 58,3% ($p<0,001$) семей девочек с ДНЗ. У девочек раннего пубертатного возраста с АИТ наследственная отягощенность по заболеваниям щитовидной железы по материнской линии (I и II степень родства) отмечена в 77,7% ($p<0,01$) случаев. Индекс отягощенности, рассчитанный по данным родословных, по заболеваниям ЩЖ у девочек раннего пубертатного возраста с ДНЗ и АИТ составил $0,5\pm 0,09$. Это свидетельствует о высоком риске реализации заболеваний ЩЖ, обусловленном высокой долей наследственных факторов в его реализации, что необходимо учитывать при осуществлении динамических наблюдений за детьми и подростками.

Коэффициент наследуемости (Falconer, 1965г) по заболеваниям щитовидной железы для девочек раннего пубертатного возраста (I степени родства) составил $h=0,54\pm 0,07$, что является достаточно высоким показателем наследуемости заболеваний щитовидной железы и их развития при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды.

Нами были составлены и проанализированы 77 родословных девочек-подростков с патологией ЩЖ (рис. 2). Установлено, что в группе девочек с диагнозом диффузный нетоксический зоб у 21,9% матерей также имел место диффузный нетоксический зоб. Патология щитовидной железы у родственников по материнской линии (родные сестры матери, бабушки) отмечена в 31,3%. В группе девочек-подростков с АИТ 33,3% матерей имели в анамнезе диффузный нетоксический зоб. Эндокринная патология у близких родственников по женской линии (в частности заболевания щитовидной железы – диффузный нетоксический зоб, узловой зоб) выявлена в 12,1% случаев.

Анализ родословных позволил установить индекс отягощенности в отношении заболеваний щитовидной железы по первой степени родства. Среднее значение $h^2=0,5\pm 0,09$ составило, что свидетельствует о достаточно высоком риске возникновения заболеваний щитовидной железы среди родственников пробанда.

Клинко-генеалогическое исследование по методу

Внутрисемейная распространенность эндокринных заболеваний у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы

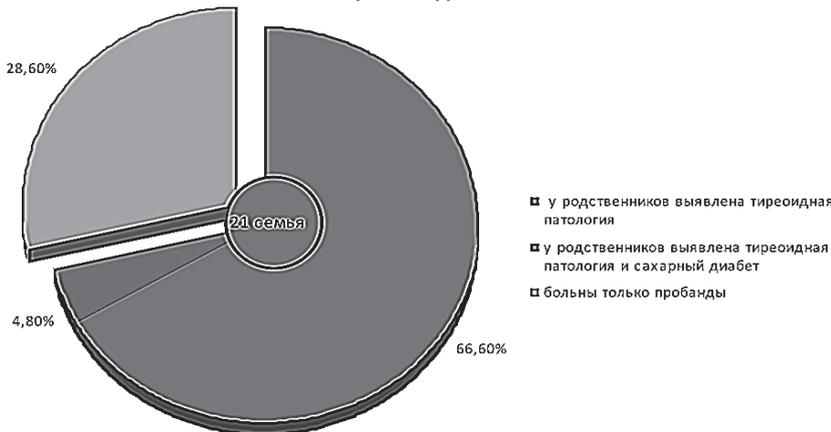


Рисунок 1 – Внутрисемейная распространенность эндокринных заболеваний у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы

Falconer (1965г), позволило установить, что коэффициент наследуемости (h^2) заболеваний щитовидной железы (ДНЗ, АИТ) у девочек-подростков с патологией ЩЖ среди родственников первой степени родства составил $h=0,63\pm 0,04$. Это является высоким показателем наследуемости заболеваний ЩЖ среди родственников.

Полученные нами данные согласуются с исследованиями Коколиной В.Ф., которая выявила, что 80% родственников девочек с диффузным зобом имели эндокринную патологию. Среди них заболевания щитовидной железы составляли 60%, поражения репродуктивной системы 3,3%, сочетанная наследственная отягощенность по тиреоидной и гонадной патологии 11,7%.

Девочки-подростки, имевшие карциному щитовидной железы, в 60% проживали на загрязненных радионукли-

дами территориях (Гомельская область). В этой группе наследственный анамнез по тиреоидной патологии был выявлен только у 8,3%. Коэффициент наследуемости по Falconer (1965г) составил $h=0,2\pm 0,13$. Это свидетельствует о низкой доле наследственных факторов у данной категории обследуемых девочек-подростков в реализации заболевания и высоком удельном весе средовых факторов, а именно радиационном фоне. Это позволило отнести карциному щитовидной железы к радиоиндуцируемым опухолям.

Таким образом, появление заболеваний щитовидной железы, таких как, диффузный нетоксический диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит имеют наследственную предрасположенность, которая реализуется под воздействием неблагоприятных внешних средовых факторов, среди которых могут быть частые острые инфекции и обострения соматических заболеваний, плохие экологические условия, питание, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), стрессы и другие причины.

Нами также было изучено распределение вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК) среди 28 девочек-подростков с подтвержденным диагнозом АИТ. Как видно из рисунка 3, все обследованные больные ощущали вкус горечи. При этом у 64,3% ($p<0,01$) определен повышенный порог восприятия горечи (с 9-го разведения). Средне и слабо чувствительные к горечи больные АИТ составили 21,4% и 14,3% соответственно (рис. 4).

У 64,3% девочек заболевание имело наследственную предрасположенность по данным родословных. Таким образом, 64,3% ($p<0,01$) девочек, больных АИТ обладают повышенным порогом восприятия горечи ФТК и, можно полагать, других анти тиреоидных соединений этой группы.

Биохимические реакции, лежащие в основе различных уровней чувствительности к ФТК, пока не установлены. Возможно, что в основе различной чувствительности лежат биохимические варианты метаболических процессов, например, активность ферментов, регулирующих скорость деструкции анти тиреоидных соединений в организме. Установлено, что способность ощущать вкус горечи ФТК наследуется как аутосомно-доминантный признак [20]. Согласно L.M. Bartoshuk, люди, способные ощущать вкус горечи в высоких разведениях, имеют в своем генотипе 2 доминантных аллеля (ТТ), т.е., являются гомозиготами по PAV-аллелю. Лица со средним уровнем ощущения горечи являются гетерозиготами по PAV и AVI аллелям (Тt). Следовательно, большинство детей с АИТ (64,3%) являются доминантными гомозиготами. Этот доминантный признак может передаваться следующему поколению и вероятность возникновения заболева-

Внутрисемейная распространенность эндокринных заболеваний у девочек-подростков с патологией щитовидной железы



Рисунок 2 – Внутрисемейная распространенность эндокринных заболеваний у девочек-подростков с патологией щитовидной железы

Оригинальные научные публикации

Распределение обследованных по способности ощущать вкус ФТК

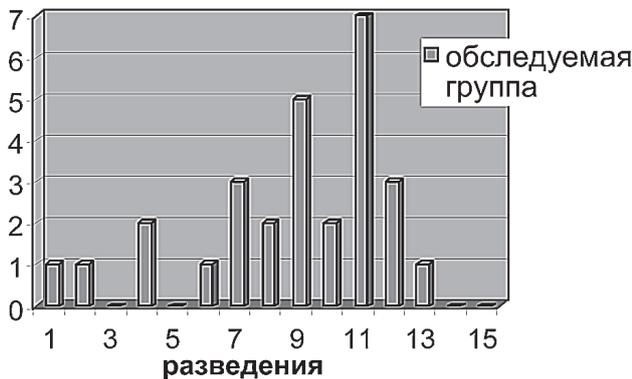


Рисунок 3 – Распределение обследованных по способности ощущать вкус ФТК

ния ЩЖ у девочек в последующих поколениях очень высока. Данную методику рекомендовано использовать как скрининг тест по выявлению тиреоидной патологии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наследственной предрасположенности тиреоидной патологии по материнской линии и позволяют выделить группу девочек, родственники которых имеют эндокринную патологию, как группу «высокого риска» по формированию патологии щитовидной железы. В тоже время карцинома щитовидной железы, по нашим данным, не имела четкой наследственной предрасположенности и связана с экологической ситуацией, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС.

Выводы

1. Анализ родословных девочек раннего пубертатного возраста и девочек-подростков с патологией щитовидной железы (ДНЗ и АИТ) показал, что индекс отягощенности по заболеваниям ЩЖ составил $0,5 \pm 0,09$. В 71,4% ($p < 0,001$) семей девочек раннего пубертатного возраста имели место заболевания ЩЖ среди родственников.

2. Коэффициент наследуемости заболеваний щитовидной железы, рассчитанный по методу, предложенному Falconer, у девочек раннего пубертатного возраста составил $h = 0,54 \pm 0,07$ и у девочек-подростков с ДНЗ и АИТ $h = 0,63 \pm 0,04$. Это свидетельствует о высокой наследственной предрасположенности к этой патологии.

3. Девочки, в семьях которых выявлена патология ЩЖ, должны быть отнесены в группу высокого риска по развитию заболевания ЩЖ. За ними необходимо осуществлять динамическое наблюдение врачом-педиатром, при необходимости консультация эндокринолога.

4. Индивидуальную чувствительность к фенилтиокарбамиду рекомендовано использовать как скрининг-тест по выявлению тиреоидной патологии.

Соотношение обследованных по чувствительности к ФТК

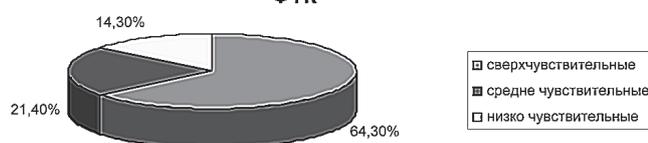


Рисунок 4 – Соотношение обследованных по чувствительности к ФТК

Литература

1. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы. – СПб: Питер, 2001. – 416с.
2. Гарькавцева, Р. Ф. Генетические аспекты рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2002.-№4. – С. 16 – 20.
3. Дедов, И. И. Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 311 – 327.
4. Касаткина, Э. П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 2. – С. 3 – 7.
5. Кокоткина, В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. Руковод. для врачей. М.: МИА, 2001. 286с.
6. Левченко, И. А., Фадеев В. В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. – 2002. – №2. – С. 13 – 21.
7. Лекртурмова, Н. А. Актуальность тиреостимулирующих антител у больных с диф. токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. – 1997.-№7. – С. 20 – 24.
8. Шлумбергер, М. Международный опыт изучения заболеваний ЩЖ. – М. под ред Фадеева В. В. 2004г.
9. Малеченко, А. Ф., Махлина Е. С. Исследование вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду при заболеваниях щитовидной железы // Probl. Эндокринологии. – 2009. – №2. – С. 45 – 48.
10. Молоствов, Г. С., Данилова Л. И.. Иммунологические аспекты патогенеза АИТ// Проблемы эндокринологии. – 2002. – №1. – С. 156 – 18.
11. Мохорт, Т. В., Остапенко С.М. Современные представления о йоддефицитных состояниях // Рецепт. – 2001. – №3. – С. 72 – 77.
12. Мячина, О. В., Скиба О. С., Пашков А. Н. Исследование гиперсенситивности к фенилтиокарбамиду у жителей разных климатогеографических зон // Воронежская государственная медицинская академия – Воронеж, 2010.
13. Педиатрия. Болезни иммунной, эндокринно-обменные заболевания, детская гинекология: Пер. с англ. Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана. – М.: Медицина 1989. – С. 393 – 434.
14. Петунина, Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии. – 2002. – №6. – С. 16 – 21.
15. Старкова, Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы, причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения // Проблемы эндокринологии. – 2002.-№1. – С. 3 – 6.
16. Шабалов, Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – М., 2003. – С. 208 – 262.
17. Шевченко, С. И., Сивожелзов А. В., Шевченко Р. С. Аутоиммунный тиреоидит // Врачеб. Практ. – 2000. – №6. – С. 25 – 28.
18. Щеплягина, Л. А., Нестеренко О. С., Курмачева Н. А. Тиреоидная патология: беременность и состояние здоровья детей // Рос. Педиатр. Ж. – 2001. – №2. – С. 38 – 40.
19. Ягур, В. Е. Генетический маркер «сенситивности к фенилтиокарбамиду» и клинический полиморфизм ревматоидного артрита // БГМУ – Информация – МЖ 2(24), 2008.
20. Allison, A. S., Blumberg B. S. // Hum. Biol. – 1959. – Vol.31. – P.352 – 359.
21. Balt, D. W., Baylin S. B., De Bufros A. C. Medullary Thyroid carcinoma. Jn. Werner and Jnglars The Thyroid, Eighth Edition. Braverman J.E. and Ufiger R.E.Zippincoff-Williams-Wilkins, Philadelphia, 2000. – P. 930 – 943.
22. Bartoshuk, L. M., Duffy V. B., Miller J. G. // Physiol. Behav. – 1994. – Vol.56. – P. 1165 – 1171.
23. Bergholm, U, Adami H. D., Bergstromt et al. clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma a nationwide study of 249 patients in Sweden from 1999 through 1981/ Cancer, 63, – P. 1196 – 1209.
24. Donovan, D. T., Jagel R. F. Medullary thyroid carcinoma and the multiple Endocrine Neoplasia syndrome. Jn. Thyroid Diseases endocrinology, sur., nuclearmedicine and radiotherapy, 2-nd editioi Falk A. Zippincjft-Raven, Philadelphia, 1997 – P. 619 – 644.
25. Fenichel, P., Sossset C. et al. Insuffisance ovarienne primitive: Apport de l'immunologie // Ann. Pediat. – 1999. – Vol. 46. – N. 8. – P. 537 – 543.
26. Jagel, R. F. Rpbinson, M. F. Donovan et al. Medullary thyroid carcinoma recent progress. /J. of clinical Endocrinology and Metabolism 1993 Vol. 76 – P. 809 – 814.
27. Jaksic, J., Dumic M., Filipovic B. et al. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 70. – N 2. – P. 103 – 106.
28. Kaplan, M. M. Thyroid carcinoma// Endocrinol. Metabol/ Clin/ N. Am. – 1990. – Vol.19, N.3 – P. 469 – 766.
29. Kerr, D. J., Burt A. D., Boyle P. et al. Prognostic factors in thyroid cancer / British J. of cancer – 1986.-Vol.54 – P. 475 – 482.

30. *Leprat, F., Alapetite C., Rosselli P. et al.* Impaired DHA repair as assessed in patients with thyroid tumors after a history of radiotation therapy a preliminary study // *Radiat. Oncol. Biol. Physics.*-1998. – Vol. 40. – P.1019-1026.

31. *Mulligan, Z. M., Eug C., Haeley C.S. et al.* Specific mutations of the RET

Оригинальные научные публикации

protooncogene are related to disease phenotype in NEM2A and FMTC // *Nature Jen.* 1994-Vol. 6. – P. 70 – 74.

32. *Schumm-Draeger P.-M.* Thyreoiditis. Formen, Diagnostik, Therapie / *Der Internist.* – 1998. – Vol. 39. – P. 594 – 598.

Поступила 31.01.2012 г.